

山中iPS細胞特別プロジェクトのいま

ようこそ、 京都大学iPS細胞研究所へ

世界中を驚かせたヒトiPS細胞作製の発表から約3年。その主役となった山中伸弥教授を所長とする京都大学iPS細胞研究所では、世界最高のiPS細胞研究拠点として研究者と研究支援スタッフが力を合わせ、1日も早い臨床応用を目指し、研究活動に取り組んでいる。

iPS細胞研究に特化した 世界初の研究所

1300年以上の歴史を誇る古都・京都。ユリカモメが優雅に飛び交う鴨川に程近い京都大学吉田キャンパスの一角に、2010年、世界の最先端を切り開く研究拠点が誕生した。山中伸弥教授を所長とするiPS

ここは世界最高の
iPS細胞
研究拠点です!



石井哲也 いしいてつや

1995年名古屋大学大学院農学研究科博士前期課程修了。雪印乳業株式会社を経て、2002年より科学技術振興事業団(現 科学技術振興機構)。博士(農学)。08年より京都大学iPS細胞研究センター(現iPS細胞研究所)に就任し、現在は同研究所研究戦略本部特任准教授・研究総括室室長。

iPS細胞研究所 CiRA(サイラ)



2010年4月に京都市左京区の京都大学吉田キャンパス内に完成した新研究棟。地上5階、地下1階の建物で、約200人が研究活動を行っている。

細胞研究所(CiRA=サイラ)だ。

山中教授がヒトiPS細胞(*)の作製という画期的な研究成果を発表し、世界中を驚かせたのは2007年のことだった。

* iPS細胞(人工多能性幹細胞)

細胞にウイルスなどを使って特定の因子を送りこんで作った幹細胞。皮膚や筋肉、神経など、からだのさまざまな部分の細胞に変化する能力(多能性)を持つ。作るときに胚(受精卵から胎児になる途中)を壊してしまうES細胞(胚性幹細胞)の倫理的問題を回避し、再生医療の可能性を大きく切り開いた。

米国ホワイトハウスやローマ法王庁らが緊急声明を出すなど、世界中から熱い視線が寄せられ、各国の科学者がiPS細胞技

術の進展に向けた研究に取り組み始めた。そんななか、iPS細胞の生みの親である山中教授は、2008年1月に京都大学物質-細胞統合システム拠点内に設置されたiPS細胞研究センターのセンター長に就任。日本発のこの技術を確認なものとするため、研究を進めてきた。そして2010年4月、同センターが発展する形で、iPS細胞研究所が設立されたのだ。

「ここは、基礎研究から臨床研究まで実施できる、世界で初めてのiPS細胞に特化した研究所です」と胸を張るのは、同研究所研究戦略本部 研究総括室の石井哲也室長。センター設立から関わり、山中教授をすぐ近くでサポートしてきた。

山中教授と渡った米国で iPS細胞のインパクトを実感

じつは石井室長は、JSTから出向して同研究所に勤務している。山中教授との出会いは、JSTで戦略的創造研究推進事業CREST「免疫難病・感染症等の先進医療技術」研究領域を担当していたときだった。その領域で研究提案を募集した際に、当時、奈良先端科学技術大学院大学助教教授だった山中教授が応募してきたのだ。研究課題名は「真に臨床応用できる多能性幹細胞の樹立」だった。

「正直に言って、私自身は課題の内容に違和感を覚えました。領域のテーマからずれているように思えたからです。しかし、論理構成のしっかりした山中先生の提案書に、研究総括の岸本忠三先生が興味を抱かれていたこともあり、面接に来てもらうことになりました」

石井室長はそれ以前にも別の仕事を通じて山中教授とメールでのやりとりをしたことはあったが、直接会うのは初めて。そこで強烈な印象を受けたという。

「『かなり緊張しているな』というのが第一印象でした。発表はとてムニークというか

奇想天外でしたね。胚ではなく普通の細胞から幹細胞をつくるなんて、当時の常識では考えられなかったですから。発表資料のマウスのイラストがミッキーマウスのようになっていたり、『なぜ世界的な成果を上げられるのか』と質問されて『僕はラグビーをやっていましたから』と答えたり、内容以外も印象的でした」

しかし、そんなユニークさが認められて採択となり、研究を進めた結果、2006年にまずマウスでiPS細胞の作製に成功したと報告し、世界を驚かせる。石井室長はそのころ、JST研究開発戦略センター（CRDS）で世界の幹細胞研究についての調査を担当しており、山中教授とともに米国に渡る機会を得た。そこで、iPS細胞への世界的な注目度の高さを実感する。

「海外の研究者が、山中先生に会うと皆、『いつウチの大学に来てくれるんだい？』『ヒトのiPS細胞はいつ頃になりそう？』と声をかけてくるんですよ。私自身も気になったので、夕飯を食べているとき、山中先生に『ヒトのiPS細胞はまだまだ先ですよ？』と聞いてみました」

マウスiPS細胞の1年後にはヒトiPS細胞の作製に成功したと報告し、世界中が沸き立った。石井室長は、喜びと興奮のなか、当時の上司に「日本人の研究がこれだけ世界中から注目されることなどかつてありませんでした。何かアクションをするべきです」と直訴するメールを送ったという。

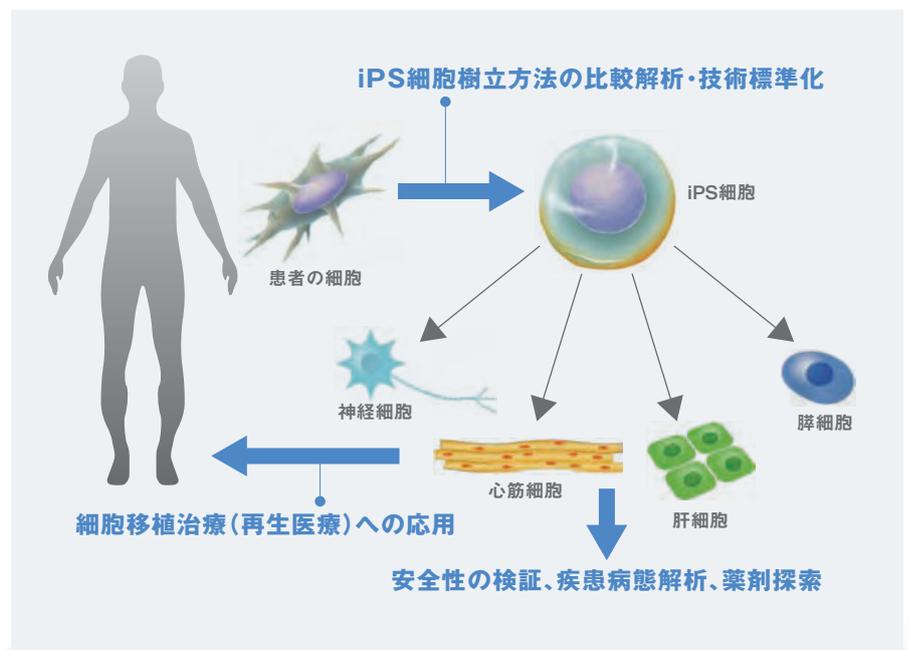
iPS細胞研究の現場へ 突然の転進

世界中の研究者がいっせいにiPS細胞研究に取り組み始めるなか、国やJSTでは山中教授の研究の効果的な支援について検討を始めた。そして山中教授自身からJSTに支援を望む点として、研究スペースの確保などとともに、研究をサポートする人材の派遣が要請される。山中教授のもとには膨大な郵便物やメールが寄せられて、対応不可能になっていたのだ。派遣会社を通じて秘書を手配したが、専門知識を持った者でなければ判断できないケースも多い。そこで、最も適切な人材として石井室長に白羽の矢が立てられたのだ。じつは、山中教授から、「気心の知れた石井さんに来てほしい」という直々の指名があったのだが、石井室長自身はつい最近までそのことを知らずにいたという。

「JSTでの会議の席上、当時、戦略的創

iPS細胞の臨床応用に向けた研究課題の概要

iPS細胞の臨床応用に向けた研究課題は、大きく3つに分けられる。1つ目は基盤を整えるための「iPS細胞樹立方法の比較解析・技術標準化」。2つ目はiPS細胞から分化した神経細胞、心筋細胞などを用いた「細胞移植治療（再生医療）への応用」。3つ目は「iPS細胞の安全性の検証と、iPS細胞を利用した疾患病態解析、創薬応用のための薬剤探索」だ。JSTの「山中iPS細胞特別プロジェクト」では、主に3つ目をカバーする。



造研究推進事業を担当していた理事にいきなり、『これ、キミが行ってくれるか』と言われて驚きました。その後しばらくは、朝4時半くらいに起きて、自宅のある川崎からiPS細胞研究センターのある京都大学まで行き、2～3泊して帰るという生活が続きました」

研究室の片隅に席を置き、1台のノートパソコンを前にして、ひたすらメールに返信をしたり、来客をさばいたりする毎日を送る。多忙を極める山中教授のスケジュールをネット上で管理できるようにすることなどから始めて、少しずつ研究支援の幅を広げていった。

個人も組織も試行錯誤を 重ねながら成長

石井室長が行っている研究支援の仕事は、大きく分けて3つある。1つ目は、研究費や人材などのリソースの確保。2つ目は、iPS細胞を作製する際の個人情報保護、汚染防止などのルールの策定や学外連携といった研究環境の整備。個々の研究者が取り組んでいる論文などの論点の明確化もこれに含まれる。3つ目は、組織全体としての研究目標の設定だ。

支援を行ううえで、JSTでの経験が役立つこともあるという。たとえば、国から配分さ

れる研究資金を獲得するときには、研究者が公募機関に研究提案を行う。かつて石井室長がJSTで担当していたCRESTも公的資金の1つだ。当時は審査をとりまとめる側だったのが、応募する側へと変わったことになる。その両方の立場を経験していることが、大きな財産になっているのだ。

「プレゼンテーションをするときには、どんなふうに話を展開し、どんな言葉を使うと審査する側の心をつかめるかといったテクニク的なこともあります。何よりも大きいのが、たくさんの応募書類を読んだ経験ですね。大きな成果を上げた研究課題について、応募書類を改めて見返すと、研究計画の道筋のなかでどんな点を押さえておく必要があるかなど、気づかされるいろいろなあるんですよ。その経験を生かして、応募書類に目を通して、アドバイスをするようにしています」

試行錯誤のなか、これまでの経験を生かしながら支援に取り組み、石井室長個人も組織も、少しずつ手ごたえをつかんでいった。そして2010年、研究センターから研究所へと組織を拡大し、iPS細胞の本格的な臨床応用へと大きく一歩を踏み出すことができたのだ。

山中iPS細胞特別プロジェクトのいま

ようこそ、京都大学iPS細胞研究所へ

3～5階の各フロアのレイアウトは、壁や仕切りを極力排除したオープン・ラボ形式。4～5階はらせん階段の吹き抜けスペースもあり、研究者同士の自然な交流を促進している。



ヒト疾患特異的iPS細胞を用いての薬剤探索

iPS細胞の技術なら患者の細胞を研究に活用できる

iPS細胞研究所の組織は、初期化機構研究部門、増殖分化機構研究部門、臨床応用研究部門、規制科学部門の4つの研究部門を、石井室長の所属する研究戦略本部と事務部がサポートする体制をとっている。

このうち臨床応用研究部門の井上治久准教授は、JST「山中iPS細胞特別プロジェクト」の研究テーマの1つである「ヒト疾患特異的iPS細胞を用いての薬剤探索」に取り組んでいる。対象とするのは神経の疾患であるALS(**)だ。

**ALS (筋萎縮性側索硬化症)

筋肉が次第に萎縮し、筋力が衰えていく疾患。中枢神経の細胞が変性消失することが原因で起こる。進行が速く、数年で呼吸筋の麻痺などによって死に至る。現在までに有効な治療法は確立されていない。

マウスのALS疾患モデル動物を用いた研究が進んでいたが、有効な薬は開発されておらず、マウスとヒトでは発症のメカニ

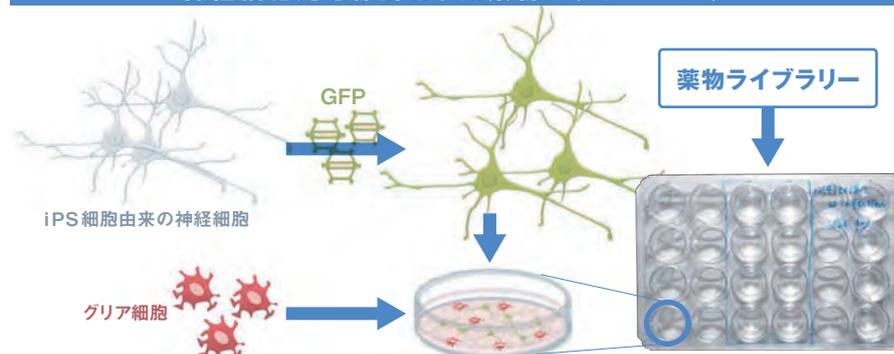
ズムに違いがあるのではないかと指摘されていた。そんなときにiPS細胞が作製されたことは、天から降りてきた「クモの糸」のようなものだと言われている。

「ヒトでの研究を進めるには、疾患にかかった神経細胞を作り出す必要があります。しかし、ES細胞の場合は、複雑な遺伝子操作が必要ですし、実際の患者さんの神経細胞とまったく同じにするのは極めて難しい。その点、iPS細胞の技術を用いれば、患者さ

んの細胞から、神経細胞をつくり出すことができるのです」

マウスを用いた実験から、神経細胞の近くに存在するグリア細胞が疾患に重要なかわりを持っていることがわかっている。そこで、ヒトの患者由来のiPS細胞を神経細胞やグリア細胞に分化させるなどして、発症のメカニズムを解明し、薬物ライブラリーを用いたスクリーニングによって、有効な薬剤を探索することで、治療薬の開発を目指している。

神経細胞死を標的とした薬物スクリーニング



緑色蛍光たんぱく質 (GFP) で標識した神経細胞とグリア細胞を培養し、薬物ライブラリー中のさまざまな化合物を投与して培養細胞の変化を観察することで、薬物の有効性、毒性を判断する。



オープン・ラボ形式が 研究者の自然な交流を促進

iPS細胞研究所は、各フロアのレイアウトを、壁や仕切りを極力排除したオープン・ラボ形式にし、研究者同士の自然な交流を促進している。これが研究に大いに役立っていると井上准教授は指摘する。

「私は臨床応用の研究をしています。ここならiPS細胞作製の基盤技術を研究している方から、最新の情報をいち早く入手できるので、それを生かして実験方法や研究の道筋を修正することができます。わからないことがあれば、気軽に聞きに行くこともできま

研究者同士が
刺激し合うオープン
な環境です。



すから、とても恵まれていると思います」

さまざまな分野で 日本の科学をリードする存在に

オープン・ラボという風通しのいい環境に気鋭の研究者たちが刺激し合いながら研究を進めているiPS細胞研究所を、さらに研究に最適な環境にしているのが、石井室長のようなRA(***)の存在だ。

*****RA(リサーチ・アドミニストレーター)** 研究開発支援や産学連携支援を担当している研究開発マネジメントの専門職。米国では大学や公的研究機関などで約15万人が活動。専門職としてURA(ユニバーシティ・リサーチ・アドミニストレーター)という資格制度を設けて能力を担保し、研究開発マネジメントのプロが教員や研究員を支援するシステムが機能している。

井上治久 いのうえ・はるひさ

1992年、京都大学医学部卒業。理化学研究所脳科学総合研究センター研究員、ハーバード大学医学部マクレーン病院研究員、京都大学大学院医学研究科助教などを経て、2009年よりiPS細胞研究センター(現iPS細胞研究所)准教授。

日本ではまだ一般的になっていないが、文部科学省がリサーチ・アドミニストレーターを育成・確保するシステムの整備を検討するなど、次第に注目され始めている。石井室長自身も、iPS細胞研究所の仕事を通じて、その重要性ややりがいを感じてきた。

「たとえば論文を投稿する際には、研究者が事前に私たちに相談してくるので、論点を明確にしたり、どんなデータが必要なのかをアドバイスしたりします。その後もレビューの結果を報告してくれたり、審査を通ったという知らせをもらったりすると、自分のことのようにうれしいですね。そんなときも、JSTでの経験が生きていると感じます。私はJST職員という立場から出向してRAをしていますが、大学の研究現場で育ったRAが、JSTなどの政策側により近い研究支援機関に行って逆の立場からキャリアを積むということがあってもよいと思います」

世界を驚かす発見から生まれたiPS細胞研究所が、iPS細胞研究をリードするだけでなく、研究組織のあり方や、研究支援スタッフというキャリア育成の点でも、日本をリードする存在になろうとしている。■